

## Dank Neurogenetik und Neuroimmunologie: Ein Drittel der seltenen Erkrankungen kann mittlerweile diagnostiziert werden

**Heute können bis zu 35 Prozent aller seltenen Erkrankungen diagnostiziert werden, das ist nennenswert mehr als noch vor wenigen Jahren. Zum Tag der Seltenen Erkrankungen am 29. Februar 2024 möchte die DGN auf diese positive Forschungsbilanz hinweisen, die vielen Betroffenen eine schnellere Diagnose und frühere Therapie ermöglicht. Und die Forschung geht rasant weiter: Im April startet ein Gesamtgenomsequenzierungsprojekt für seltene Erkrankungen. Es ist zu erwarten, dass es viele neue Befunde generieren wird, die seltene Krankheitsbilder erklären, neue aufdecken, mögliche genetische Ursachen aufzeigen und so die Entwicklung neuer Therapien ermöglichen.**

Seltene Erkrankungen sind in der EU als Krankheiten definiert, von denen fünf Personen pro 10.000 Einwohner betroffen sind. Die Prävalenz ist also gering, wie der Name schon aussagt. Addiert man aber alle Fälle von seltenen Erkrankungen, insgesamt sind rund 7.000 bis 8.000 verschiedene seltene Krankheitsbilder beschrieben, ergibt das eine große Zahl: In der EU gibt es etwa 40 Millionen Betroffene, d. h. bis zu 8 Prozent der EU-Bevölkerung haben eine seltene Erkrankung. Allein in Deutschland geht man von 4,8 Millionen Betroffenen aus. Zum Vergleich: Das sind etwa dreimal mehr, als mit einer Krebserkrankung leben [1]. „Das zeigt, wie wichtig Forschung auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen ist, und es ist bei weitem nicht so, dass wir damit nur ganz wenigen Menschen helfen“, erklärt Prof. Dr. Peter Berlit, DGN-Generalsekretär.

„Wenn es um die Forschung und Versorgung der Betroffenen mit seltenen Erkrankungen geht, ist die Neurologie eine der wichtigsten Kerndisziplinen: Denn 80 Prozent dieser Krankheiten manifestieren sich neurologisch, also mit Symptomen des Nervensystems. Und unter den seltenen Erkrankungen sind wiederum 80 Prozent genetisch bedingt. Auch diese führen Betroffene zu Neurologinnen und Neurologen, weil viele genetische Erkrankungen mit neurologischen Symptomen einhergehen. Neurologische Praxen oder Kliniken sind daher eine wichtige Anlaufstelle bei seltenen Erkrankungen und die Betroffenen finden dort eine hohe Expertise vor.“

Neurogenetikerin Prof. Dr. Christine Klein unterteilt seltenen Erkrankungen im Bereich der Neurologie in drei Gruppen. Zum einen gibt es seltene neurologische Krankheiten, bei denen ein Gendefekt die Erkrankung auslöst, wie z. B. bei der Chorea Huntington, der Dopa-responsiven Dystonie oder auch bei seltenen, genetisch bedingten Parkinson-Formen. Dann gibt es Generkrankungen, die zu systemübergreifenden, darunter auch neurologischen Manifestationen führen, ein Beispiel ist der Morbus Wilson. Hier seien immer auch interdisziplinäre Sprechstunden ratsam, auch mit Einbindung der Humangenetik. Zudem gibt es seltene neurologische Erkrankungen, die nicht genetisch bedingt sind, sondern beispielsweise in den Bereich der Neuroimmunologie fallen.

Aber eine große Herausforderung bleibt: seltene Erkrankungen müssen rechtzeitig erkannt werden. Viele Betroffene haben noch immer einen langen Leidensweg, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Die Gründe dafür sind nach Ansicht der Expertin vielfältig. „Keiner kann 8.000 seltene Krankheitsbilder kennen, und bei bestimmten Symptomkonstellationen geht man zunächst von

häufigeren Krankheiten aus, bei denen diese Symptome ebenso typisch sind. Eine weitere Herausforderung ist, dass sich seltene Erkrankungen auch hinter bekannten Krankheitsbildern verstecken können.“ Ein Beispiel dafür seien die bereits erwähnten genetisch-bedingten Parkinson-Subtypen, die oft nur bei sehr frühem Erkrankungsalter erkannt werden.

Dennoch habe sich bereits viel im Bereich der Diagnostik getan: „Wir haben heutzutage ein besseres Handwerkszeug als noch vor wenigen Jahren, um seltene Erkrankungen zu erkennen.“ Die ehemalige Präsidentin der DGN verweist dabei auf Fortbildungsprogramme ihrer Fachgesellschaft und auf Netzwerke wie die Deutsche Akademie für seltene neurologische Erkrankungen (DASNE), die Neurologinnen und Neurologen beratend zur Seite stehen. „Unser Ziel ist es, den Weg zur Diagnose von seltenen Krankheiten zu verkürzen.“

Auch wurden in den vergangenen Jahren die Pathomechanismen vieler seltener neurologischer Erkrankungen geklärt, was letztlich immer die Grundlage für die Entwicklung kausaler Therapien darstellt. „Nun ist es zum Glück so, dass heute bis zu 35 Prozent aller seltenen Erkrankungen diagnostiziert werden können [2]. Und man muss sagen: Eine entscheidende Rolle dabei hat die Neurogenetik gespielt.“ Heute werden nicht nur ausgewählte Gene, die mit einer bestimmten Krankheit assoziiert sind, analysiert (sog. Genpaneldiagnostik), sondern immer häufiger bereits die gesamte kodierende Sequenz unseres Genoms (sog. Exombereich). Neu ist die Einbeziehung nicht-kodierender Genabschnitte (Introns) in die Analyse, mit der beispielsweise vor einem Jahr herausgefunden wurde, dass bei spät beginnenden Ataxien ein ähnliches Repeat-Phänomen wie bei M. Huntington vorliegen kann, hierbei aber nicht im Exon, sondern im Intron eines Gens. In einem Modellvorhaben der Bundesregierung wird nun ein Gesamtgenomsequenzierungsprojekt für seltene und onkologische Erkrankungen gestartet. „Wir werden viele neue Befunde haben, die den Anteil der nicht erforschten seltenen Krankheiten weiter absenken werden. Aber wir werden auch Befunde generieren, von denen wir nicht wissen, wie wir sie interpretieren können, sowie solche, die zur Entdeckung bisher noch unbekannter Krankheiten führen werden.“

Übergreifendes Ziel ist die Entwicklung von Gentherapien, die genau dort ansetzen können, im Idealfall sogar, bevor erste klinische Symptome entstehen. Ein Beispiel für eine erfolgreiche Gentherapie ist der Einsatz von sog. Antisense-Oligonukleotiden (ASO) bei der spinalen Muskelatrophie. „Im Bereich der Bluterkrankungen ist nun erstmals eine Therapie zum Einsatz gekommen, die mit der Genschere CRISPR/Cas Gene editiert. Das kann auch eine vielversprechende Herangehensweise bei sehr seltenen Mutationen sein, die zu neurologischen Krankheiten führen“, erklärt die Neurogenetikerin und gibt einen optimistischen Ausblick auf die Zukunft: „Zahlreiche Gentherapeutika sind in der Entwicklung. Weitere innovative Therapien kommen aus dem Bereich der Neuroimmunologie. Daher wird sich auch in der Therapie seltener Erkrankungen in den nächsten Jahren viel tun!

[1] Lt. Zentrum für Krebsregisterdaten leben 1,6 Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer Krebserkrankung, die in den letzten 5 Jahren diagnostiziert

wurde; [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt...](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt...)

[2] Curic E, Ewans L, Pysar R, Taylan F, Botto LD, Nordgren A, Gahl W, Palmer EE. International Undiagnosed Diseases Programs (UDPs): components and outcomes. Orphanet J Rare Dis. 2023 Nov 9;18(1):348. doi: 10.1186/s13023-023-02966-1. PMID: 37946247; PMCID: PMC10633944.